Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. Bach

Beitrag zur Chinin-Calcium-Therapie bei primärer Wehenschwäche

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

WALTER BAUM
aus Wabern, Bez. Kassel

MARBURG 1940
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg am 22. 7. 1940

Referent: Prof. Dr. Bach

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Die pharmakologischen Einwirkungsmöglichkeiten auf die Uterusbewegungen setzen eine Betrachtung der anatomischen und physiologischen Verhältnisse der Gebärmutter voraus.

Der Uterus des Menschen besteht im wesentlichen aus Corpus und Cervix. An der Hand des Uterus lassen sich drei Schichten unterscheiden:

1. Das Endometrium.
2. Das Myometrium.
3. Das Perimetrium.

Das Endometrium, oberflächlich feucht und rot gefärbt, ist weich, aber mit seinen tiefen Schichten mit der darunter liegenden Muskulatur verbunden, da beide Teile vielfach ineinander greifen. Die Schleimhaut ist im Corpus 1—1,5 mm dick und in der Cervix über 2 mm. Während sie im Uteruskörper glatt ist, weist sie in der Cervix Falten auf, die auch bei geringer Dehnung nicht verstreichen, die sog. Plicae palmatae. Diese bestehen aus quergestellten und lateralwärts etwas ansteigenden Fältchen, die in eine nach Art der Palmwedelrippe verlaufende stärkere Medianfalte zusammenlaufen. Ursprünglich reichen die Plicae palmatae bis zum Fundus, um allmählich während der Kinderjahre im Corpus sich zurückzubilden. Die mediane Leiste kann auch im Corpus bis zur Geschlechtsreife erhalten bleiben.

Ebenso wie in der Beschaffenheit der Oberfläche besteht auch ein großer Unterschied im feineren Bau der Corpus- und Cervixschleimhaut.

Die Auskleidung des Corpus wird von einschichtigem, ziemlich hohem, flimmernden Cylinderepithel mit strukturloser Basalmembran gebildet. Eine sezernierende Tätigkeit kommt demselben höchstens vorübergehend im Gegensatz zur Cervix zu. Die Flimmerhärchen, welche sich erst mit der Geschlechtsreife entwickeln, haben ihre Stromrichtung vom Fundus zum Uterusmund. Sie verschwinden nach der Menopause. Neben dem Flimmerepithel können flimmerlose Epithelstrecken vorkommen. Das Cylinderepithel wird im Klimakterium mehr kubisch bis platt. Im geschlechtsreifen Alter kann sich sogar praeseniles keratiniertes Plattenepithel finden.

Schlauchförmige, tubulöse, gleichmäßig dicke Drüsen, deren trichterförmige Mündung man mit dem bloßen Auge eben sehen kann, sind reichlich vorhanden. Ihr Verlauf ist um die Mitte des Cyklus ein geschlängelter und zur Oberfläche schräg gestellter. An den Enden können sie geteilt oder umgebogen sein. Das Produkt ist alkalisch reagierendes Mucicarmin positives Sekret in ge-

ringer Menge. Der Uebergang der Corpusschleimhaut zu der der Tuben und der Cervix ist kein ganz scharfer.

Die Schleimhaut am Isthmus ist gegenüber der Cervixschleimhaut charakterisiert durch andersartiges Oberflächenepithel mit mangelnder Schleimfärbung und durch den andersartigen Drüsencharakter, in dem die Glandulae nach Form und Epithel den Corpusdrüsen gleichen. Die Schleimhaut ist schmächtig, die Drüsen sind von oben innen nach unten außen gerichtet, verlaufen also umgekehrt wie die Cervikaldrüsen. An der Grenze gegen das Corpus dreht sich die Richtung der Drüsen allmählich wieder um, und die unteren Corpusdrüsen verlaufen wieder von unten innen nach oben außen.

Neben dem Epithel findet sich in der Corpusschleimhaut weiches, nachgiebiges Bindegewebe, das sich dem wechselnden Größenzustand gut anpassen kann, und das von massenhaft, während der Reife auftretenden Rundzellen durchsetzt ist. Deshalb wird es auch als Retikulum bezeichnet. In dem feinen Maschenwerk der Zellen finden sich besonders Bindegewebsfibrillen, die mit den üblichen Methoden nicht dargestellt werden können, und Rundzellen, die im Verhältnis zum Protoplasmaleib einen großen Kern besitzen. Sie können sich in der Gravidität beträchtlich vergrößern, und man bezeichnet dann diese epitheloid-bindegewebigen Zellen als Deciduazellen. Mit steigendem Alter tritt eine Vermehrung des Bindegewebes ein, vor allem werden die kollagenen Fasern immer dichter. Elastische Fasern sind im geschlechtsreifen Alter nur in geringen Mengen vorhanden. Sie nehmen nach mehreren Geburten und mit dem Klimakterium zu. Eine allgemeine Zunahme der elastischen Fasern findet nur bei Bindegewebsvermehrung überhaupt, nicht bei Muskelvermehrung statt.

Die dickere Schleimhaut der Cervix trägt hochzylindrisches Flimmerepithel. Ausgesprochene Schleimfärbung ist in der ganzen Cervix nachweisbar. Die cervikalen Drüsen sind stärker verzweigt als die uterinen. Sie verästeln sich sternförmig und können sich durch Ausbuchtung an den blinden Enden dem Bau alveolärer Drüsen zum mindesten nähern. Auch können sie, wie die Corpusdrüsen, in die Muskulatur hineinragen. Sie sondern reichlich Schleim ab, welcher den alkalischen Schleimpfropf bildet.

Das Bindegewebe ist auch wesentlich dicker und derber als im Corpus. In der Cervix überwiegt das Bindegewebe sogar die muskulösen Elemente. Es setzt sich vorwiegend aus Spindelzellen zusammen, die in Zügen angeordnet sind.

Das mächtige Myometrium ist von fester Beschaffenheit und blasser, rötlich-grauer Farbe. Es ist sehr kompliziert angeordnet, nach allen Richtungen sich verflechtend und geht zum Teil direkt in die Haftbänder über. An den oberen Ecken weichen die dem Corpus zugehörigen Bündel auseinander, um den Eileiter, dessen Wandung seine Selbständigkeit behält, durchzulassen. Die großen Ge-

fäße verlaufen im Stratum vasculare, der Wandmitte des Myometrium. Eine gewisse Einteilung läßt sich dadurch treffen. Wir unterscheiden:

1. Das feine längs verlaufende Stratum submucosum;
2. das starke, zirkulär verlaufende Stratum vasculare;
3. das längs und querverlaufende Stratum supravasculare;
4. die dünne Längsschicht, das Stratum subserosum.

Die Muskelzellen sind von sehr verschiedener, spindeliger, länglicher und kürzerer breiterer Form, im allgemeinen kantig. In der Gravidität nehmen die Muskelfasern um das 10-fache ihrer Länge zu, um nach der Geburt wieder abzunehmen. Bindegewebs- und elastische Fasern fehlen zwischen den Muskelbündeln nicht. In der Cervix haben wir eine ringförmige Schicht zwischen zwei longitudinalen, die durch kräftiges Bindegewebe und elastische Fasern nach außen zu eine derbe Beschaffenheit hat. Am inneren Muttermund sind die Ringfasern als eine Art „Sphincter" besonders gut entwickelt.

Das Perimetrium geht vorn bis zur Höhe des inneren Muttermundes, während es hinten mit Ausnahme eines kleinen Teiles die ganze Wand überzieht und seitlich in die Ligamenta lata übergeht. Die Verbindung des Peritoneums mit dem Corpus ist fest — getrennt sind beide nur durch eine Grenzmembran —, mit der Cervix aber locker durch faseriges, etwas fetthaltiges Bindegewebe, das Parametrium.

Für die Schwangerschaft ist charakteristisch die Umwandlung der Bindegewebszellen der Schleimhaut zu Deziduazellen. Infolge der Implantation des Eies kommen drei Deciduabezirke zustande:

1. Die Decidua basalis (entspricht dem Eisitz);
2. die Decidua capsularis (der Nidationsstelle abgewendet und zur Eioberfläche und zum Uteruslumen hin gerichtet);
3. die Decidua parietalis (stellt die größte Partie dar und kleidet die freie Uterushöhle aus).

Im Myometrium zeigt sich vor allem eine Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskelfasern. Die Hypertrophie hält bis zum Ende der Schwangerschaft an, während die Hyperplasie um die Mitte derselben abgeschlossen ist. Die Größenzunahme, die der Uterus dadurch erfährt, ist ungleichmäßig. Die Verdickung im Sagittaldurchmesser ist viel stärker als im Frontaldurchmesser. Eigenartig ist noch die Aufblätterung des Myometrium in einzelne Schichten, die von Monat zu Monat deutlicher werden, und sich mit Blätterteig oder den Schalen einer Zwiebel vergleichen lassen. Durch die Hypertrophie erfährt jede Muskelfaser eine Volumenzunahme.

Das korporale Bindegewebe nimmt auch an der Hypertrophie teil. Das elastische Gewebe des schwangeren Uterus ist auffallend spärlich. Eine Vermehrung findet nur in den mittleren und in-

neren Schichten des Myometrium statt, und zwar nur in der ersten Schwangerschaftshälfte. Die Cervix bleibt bei allen diesen Veränderungen relativ unbeteiligt.

Der Isthmus uteri und die Cervix haben für die Physiologie der Schwangerschaft kaum eine andere Bedeutung als die, daß sie wie die Scheide als Durchtrittsschlauch dienen.

Zu beiden Seiten des Uterus liegt ein engmaschiges Nervengeflecht mit einer Menge Ganglienzellen, das Frankenhäuser'sche Ganglion. Dieses Nervengeflecht steht in Verbindung mit sympathischen, parasympathischen, vielleicht auch mit spinalen Nerven. Die von diesem Geflecht ausstrahlenden Nerven versorgen fast den ganzen Uterus, vor allem das Collum. In der Höhe der Scheideninsertion liegen längs dem Collum Ganglienzellen: Knüpffers Paracervikalganglien. Im oberen Teil der vorderen Vaginalwand fand Dembo Gruppen von Ganglien, die sog. Vaginalganglien. Die Paracervikal- und Vaginalganglien sollen für die Auslösung der Wehentätigkeit eine maßgebende Rolle spielen.

Wenn auch tierexperimentelle Versuche gezeigt haben, daß der Uterus bei Schädigung der nervösen Bahnen des Rückenmarks, ja sogar aus seinen Verbindungen mit den cerebrospinalen Zentren losgelöst, seine normale Tätigkeit entfaltet, so steht doch zweifellos fest, daß der Uterus fördernde und hemmende Bewegungsimpulse vom Gehirn und Rückenmark erhält. Damit stimmt überein, daß es einzelnen Autoren gelungen ist, vom Zentralnervensystem aus Kontraktionen auszulösen. Die genaue Wirkung der Nerven auf den Uterus ist noch nicht sicher festgestellt worden. Es herrscht darüber noch Unklarheit.

Außerhalb der Schwangerschaft hat der Uterus eine sekundäre funktionelle Bedeutung. Seine Hauptaufgabe besteht darin, sich vorzubereiten, damit ein befruchtetes Ei einen guten anatomischen Boden findet, auf dem es sich entwickeln kann. Kommt es nicht zur Einbettung, dann befördert der menstruelle Vorgang unbenutzt gebliebene Gewebsbestandteile nach außen, um einer neuen Entwicklung Platz zu machen. Damit ist eine Blutung ins Innere des Uterus verbunden. Durch die Tätigkeit des Uterus wird die vergeblich aufgebaute und infolge des Eitodes abgestorbene Schleimhaut nach außen befördert. Dabei zeigt der Uterus also auch im nichtgraviden Zustande gewisse Bewegungserscheinungen, die jedoch im Vergleich zu den Bewegungen des graviden Uterus (Wehen) meist nur wenig subjektive Erscheinungen machen. Uebergänge zum Wehencharakter sind jedoch häufig.

Verschiedene Faktoren sind maßgebend für die Uterusbewegungen. Die Betriebsphänomene der glatten Muskulatur sind Verkürzungs- und Hemmungsphänomene. Eine der wichtigsten Reizqualitäten zur Auslösung von Verkürzungs- und Hemmungsphänomenen im physiologischen Betriebe der glatten Muskulatur des Uterus ist der Reiz durch Dehnungszuwachs. Er entsteht am Uterus

durch Auffüllung. Diese Auffüllung erhöht den Innendruck. Erreicht dieser infolge des Mißverhältnisses von Capazität und Inhalt eine gewisse Höhe, so entsteht an den glattmuskeligen Wandelementen eine Dehnung derselben. Der Dehnungszuwachs überschreitet die Reizschwelle und wird zu spontanen rhythmischen Bewegungen umgearbeitet. Die Regulation dieser Bewegungen, ein Komplex von Bewegungen (Verkürzung und Hemmung) der Ring-, Längs- Spiralmuskelfasern, verläuft unabhängig und ungestört vom Zentralnervensystem, gesteuert allein durch Impulse des vegetativen Nervensystems aus extragenitalen Quellen und durch Impulse, die von Ionen, Inkreten und Giften in der Blutflüssigkeit ausgehen.

Die autonomen nervösen Impulse gelangen auf afferenten Bahnen zum Uterus, sie gehen von Zentralstellen des vegetativen Nervensystems im Zwischenhirn aus. Es wurde festgestellt, daß diese Impulse über sympathische wie auch parasympathische Bahnen wirken. Stets treten aber regulatorische Massenwirkungen, niemals Einzelwirkungen auf.

Die Abhängigkeit der Uterusbewegungen von dem Ionenmilieu auf die Automatie ist systematisch untersucht worden. Wir wissen heute, daß besonders die Kalium- und Calciumionen von ausschlaggebender Bedeutung für die Automatie des Uterus sind. Zondek hat nachgewiesen, daß zwischen Nerven- und Kationenwirkung gesetzmäßige Beziehungen vorhanden sind. Die Beziehungen zwischen Nerven- und Ionenwirkung hat man sich so vorzustellen, daß das vegetative Nervensystem eine Verteilungsänderung der Ionen an der Zelle hervorruft. Der Vagus soll eine Natrium- und Kaliumanhäufung bewirken, der Sympathicus eine Calciumanhäufung. Durch diese Aenderung des Ionengleichgewichtes kommt es zu Funktionsänderungen der Organe. Es treten jene Anomalien ein (Sympathicotonie, Parasympathicotonie), die sich am gesamten vegetativen Nervensystem auswirken. Besonders aber haben während der Schwangerschaft interessante Ergebnisse erzielt werden können. Spiegler fand, daß im Blutserum während der Schwangerschaft der Kalium-Calciumquotient steigt. Durch Gewebsuntersuchungen vom graviden Uterus stellte Winkler das Verhältnis von Kalium zu Calcium während der Schwangerschaft fest. Winkler fand, daß der Quotient (K: Ca) um mehr als 50% des nichtgraviden Uterus in den ersten Schwangerschaftsmonaten fällt, um nach gleichmäßigem Ansteigen im 6. Monat den normalen Kontrollwert zu erreichen, am Ende der Gravidität jedoch noch höher zu liegen. Bei primärer Wehenschwäche bleibt der Kaliumwert unter der Norm zurück. Nach Zondek soll das Ansteigen des Quotienten vaguserregend wirken.

Turolt zeigte, daß sowohl Kalksalze als auch Kalisalze im Ueberschuß der Nährlösung zugesetzt, in der Tat eine Umstimmung des Uterus beim Menschen herbeiführen. Bei seinen Untersuchungen bewirkte Calciumzusatz zur Nährlösung Stillstand der Automatie,

Kaliumzusatz dagegen kräftige Erregung. Der Vergleich der Wirkungen ergibt also, daß beide Ionen entgegengesetzte Wirkung haben. Dadurch wurde der Gedanke nahegelegt, daß die verschiedene Reaktion der Uteri auf den schwankenden Gehalt physiologisch wirksamer Kationen zurückgeführt werden könnte. Turolt mahnt jedoch zur Vorsicht, diese Kationenverschiebungen allein als die einzige Ursache der Reaktionsänderung des Uterus anzusehen, da es doch naheliegend sei, daß durch die gewaltigen Veränderungen, welche die Gravidität im gesamten Stoffwechsel, besonders in den Drüsen mit innerer Sekretion hervorruft, Substanzen im Blut und Uterus angehäuft würden, die sowohl die Wirkung der Kationen als auch andere Wirkstoffe zu verschieben imstande sind.

An den Zustands- und Bewegungsänderungen des Uterus sind auch Inkretstoffe (Hormone) maßgebend beteiligt. Wir wissen heute, daß ausgedehnte Veränderungen in den inkretorischen Drüsen im Laufe der Schwangerschaft auftreten. Die bisherigen Untersuchungen haben wohl einwandfrei ergeben, daß bestimmte Drüsen (z. B. Hypophyse, Schilddrüse, Eierstock, Nebenniere) auf die Tätigkeit des glatten Uterusmuskels einen starken Einfluß ausüben. Die Faktoren, die den Geburtsbeginn auslösen, sind uns nur andeutungsweise bekannt. Von dem reibungslosen Zusammenarbeiten und Ineinandergreifen der einzelnen Faktoren ist die normale Funktion des Uterus abhängig.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß es auch eine ganze Menge von Momenten gibt, die für die ungenügende Tätigkeit des Uterus maßgeblich sind. Die experimentelle Prüfung hat hier wenig Positives hervorgebracht. Wir sind auf die klinische Erfahrung angewiesen. Wir können die Ursachen, die für eine primäre, das Bewegungsorgan selbst betreffende Wehenschwäche maßgebend sind, in folgende vier Gruppen einteilen:

1. Die Uterusmuskulatur ist anatomisch oder funktionell minderwertig.
2. Die Menge der geburtsauslösenden und geburtsfördernden Stoffe ist ungenügend.
3. Die geburtsfördernden Innervationszentren werden ungenügend erregt.
4. Das Eintreten von zentral oder reflektorisch bedingten Hemmungen.

Bei zahllosen Geburten verläuft die Wehentätigkeit ungenügend, ohne daß die Untersuchung die Ursache aufzudecken imstande ist. Für die Therapie der Wehenschwäche ist nicht so sehr die Ursache, als vielmehr der Erfolg der anzuwendenden Mittel maßgebend.

Nachdem die Herstellung von Extrakten aus dem Hypophysenhinterlappen gelungen war, glaubte man, ein Wehenmittel gefunden zu haben, das in allen Geburtsphasen mit gleich gutem Erfolge an-

gewendet werden könnte. Die Erfahrung lehrte aber bald, daß die Präparate nicht den Erwartungen in der Eröffnungsperiode entsprachen. Selbst bei geringen Dosen (0,5—1,5 Voegtlin-Einheiten) besteht die Gefahr, daß Dauerkontraktionen entstehen, die das Leben des Kindes bedrohen, aber auch die Mutter gefährden können, da durch das plötzliche Einsetzen der Wehen Einrisse bei rigidem Muttermund entstehen können und damit lebensgefährliche Blutungen. Zugleich kann dadurch aber auch die ganze Energie aufgepeitscht werden, sodaß sekundäre Wehenschwäche eintreten, und so die Geburt noch komplizierter werden kann. Ferner ist die Wirkung der HHl-Präparate eine starke, aber flüchtige. Die Verwendungsgebiete der HHl-Präparate sind also die Austreibungs- und die Nachgeburtsperiode, sowie die sekundäre Wehenschwäche.

So griff man immer wieder auf das schon seit 50 Jahren als wehenanregendes Mittel bekannte Chinin zurück. Ueber den Nutzen des Chinins waren die Geburtshelfer geteilter Meinung. Seitdem die experimentelle Forschung sich dieses Mittels in seiner Beeinflussung auf den Uterus angenommen hat, ist die Verwendung des Chinins besonders bei primärer Wehenschwäche in den Vordergrund getreten. Die ersten experimentellen Untersuchungen stammen von Kehrer und von Kurdinowski. Die Dosierung wird sehr verschieden angegeben. Schübel gab auf Grund seiner experimentellen Beobachtung 1—2 mg Chinin pro kg Körpergewicht an. Runge hat dann 0,05 g pro Dosi empfohlen. Die gleiche Menge wandte Antoine per os an, und sie ist bis heute die gebräuchlichste Dosierung. In der Regel gibt man 6 Pulver in halbstündlichen Intervallen, eine Gesamtmenge von 0,3 g, während früher die Gesamtdosis 1,5—2 g betrug. Nach Antoine sollen die Erfolge mit den großen Dosen besser sein, man blieb aber trotzdem bei den kleinen Dosen, weil die unangenehmen Nebenerscheinungen (Kopfschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Schwindel, Ohrensausen, frühzeitiger Mekoniumabgang) ausblieben.

Antoine nahm lieber die kleinste noch wirksame als die größte noch unschädliche Dosis. Chinin ist also wohl ein brauchbares, in kleinen Dosen ungefährliches Mittel, das in bestimmten Fällen gute Wehentätigkeit ergibt, aber leider einen sicheren Erfolg nicht verbürgt. Da man oft mit Chinin allein nicht auskam, kombinierte man es später mit kleinen HHl-Dosen.

Die absolut refraktären Fälle haben den Anlaß gegeben, noch nach anderen Mitteln zu suchen, die den Uterus umstimmen könnten. So hat man versucht, auf Grund pharmakologischer Erfahrungen durch Calciumgaben eine bessere Wirkung der Wehenmittel zu erzielen.

Auf Grund der Versuche von Turolt (s. ob.) injizierten Winkler und Vetter zunächst Kalium als Laktat, Chlorid, Phosphat intravenös. Nie konnten sie Wehen auslösen. Da beim Versuchstier bei Kaliumlaktat Abszesse auftraten, verwandten sie bei

Frauen Kaliumlaktat-Sandoz. Wehen konnten sie auch hierdurch nicht erzielen.

Nach Scheitern der Versuche verwandten sie das bis dahin in der Geburtshilfe noch nicht gekannte Chinin-Calcium-Sandoz in Ampullen. Zunächst verschafften sie sich Klarheit über die Vorgänge (Resorption, Ausscheidung und Kompensation) im Organismus. Sie fanden, daß die intramuskuläre Injektion einen viel weniger schroffen, dafür aber länger dauernden Eingriff in die Elektrolytverhälnisse des Organismus darstellt, als die intravenöse. Ferner erzielten sie mit der intramuskulären Injektion bessere Ergebnisse. Den Calciumeinfluß erklären sie sich nicht als direkte Wirkung, sondern als indirekte über eine kompensatorische Kaliumhyperionie, die ihrerseits als Ursache für die Uterussensibilisierung anzusehen ist. Die Wirkung des Calcium am Uterus ist damit nur hypothetisch geklärt.

Winkler und Vetter haben im Ganzen 76 Fälle, davon 45 Erstgebärende und 31 Mehrgebärende, mit primärer Wehenschwäche veröffentlicht.

Von den 45 Erstgebärenden sind nur 4 Versager, da in zwei Fällen die normale Geburtsdauer um 7 bzw. 10 Stunden überschritten wurde, und 2 Fälle gegen Chinin-Calcium resistent waren. In 6 Fällen wurde die normale Geburtsdauer von 19 Stunden überschritten. Wird von dieser Zeit die wehenschwache Periode vor der Chinin-Calcium-Injektion abgezogen, so zeigte sich die normale Geburtsdauer in keinem Fall überschritten. Die längste Zeit von der Injektion bis zur Placentaphase betrug 14 Stunden.

Die 31 Mehrgebärenden sprachen alle mit kräftigen Wehen an. Die Wehen stellten sich längstens 40 Minuten nach der Injektion ein. Die Geburtsdauer betrug im Höchstfalle 9 Stdn. 30 Min. — In einem Falle war vorher Orasthin, Morphium und Hypophysin ohne Erfolg gegeben worden. Nach 43 Stunden war der Kopf noch abschiebbar und der Muttermund 5-Markstück groß. Nach der ersten Injektion von Chinin-Calcium setzten Wehen ein, und die Geburt war in rund 8 Stunden beendet.

Bei primärer Wehenschwäche mit vorzeitigem Blasensprung hatten sie unter 53 Erstgebärenden 6 Versager. Zu den 6 Versagern wurde 1 Fall gerechnet, bei dem die Wehen erst 6 Stunden nach der Injektion eintraten, und 5 wehenlose Fälle, bei denen trotz Einsetzens der Wehen die Geburtsdauer den Durchschnittswert überschritt.

Bei den 31 Mehrgebärenden wurden von ihnen 10 Fälle beobachtet ,die ohne Wehen zur Lagerung kamen. Der Mittelwert der normalen Geburtsdauer betrug 4 Stdn. 5 Min. In 3 Fällen war Orasthin ohne Erfolg gegeben worden. Nach Chinin-Calcium-Injektion waren die Geburten in 4 Stdn. 15 Min., 8 Stdn. 20 Min., 9 Stdn. 25 Min. beendet. Von den 21 Fällen mit Wehen sprachen alle schnell mit kräftigen Wehen auf Chinin-Calcium an.

Die Dosierung schwankte zwischen 2 u. 9 ccm Chinin-Calcium. Injiziert wurde immer in den oberen äußeren Quadranten des Glutäus. Die Injektionsmenge wurde auf zwei Gaben verteilt, meist 5 oder 4 ccm, dann nach $^1/_2$ oder 1 Stunde, falls es erforderlich war, die zweite Dosis.

Um nun auch wirklich den Erfolg oder Mißerfolg des Chinin-Calcium unter Beweis zu stellen, injizierten Winkler und Vetter nur, wenn es im Anfang oder in der Eröffnungsperiode nach kurz dauernden oder länger anhaltenden schwachen Wehen zu einer längeren Wehenpause kam. Durch wiederholte rektale Untersuchung wurde festgestellt, ob bereits Wehenschwäche vorlag. Sie warteten 6 Stunden nach Aufhören der kräftigen Wehen ab. Falls andere Wehenmittel vorher gegeben waren, wurde Chinin-Calcium erst nach 5 Stunden injiziert, um eine Wirkung der vorher gegebenen Wehenmittel auszuschließen.

Auf Grund dieser Ergebnisse hat Busch bei 115 Fällen primärer Wehenschwäche ebenfalls Chinin-Calcium mit gutem Erfolge angewandt.

Unter 62 Fällen mit primärer Wehenschwäche mit stehender Blase sprachen von 47 Erstgebärenden 42 auf Chinin-Calcium gut an. Die Wehentätigkeit setzte 20—25 Min. nach der ersten Injektion (4 ccm i. m.) ein. In 45 Fällen betrug die mittlere Geburtsdauer 16,7 Stunden. Zwei Fälle überschritten die mittlere Geburtsdauer.

Bei den 15 Mehrgebärenden, von denen bei dreien eine zweite Injektion notwendig war, lag der Mittelwert bei 9,5 Stunden.

Bei 53 Fällen primärer Wehenschwäche mit vorzeitigem Blasensprung betrug die mittlere Geburtsdauer einschließlich der Zeit vom Blasensprung bis zur Injektion bei den Erstgebärenden 17,8 Stunden, bei den Mehrgebärenden 10,2 Stunden.

Im Durchschnitt wurden 4+2, und 4+2+2 ccm Chinin-Calcium intraglutäal injiziert.

Henkel beobachtete 20 Fälle von primärer Wehenschwäche mit vorzeitigem Blasensprung, davon 10 Erstgebärende und 10 Mehrgebärende, die ohne Wehen zur Lagerung kamen. In keinem Falle wurde die normale Geburtsdauer überschritten. Bei den Erstgebärenden betrug die kürzeste Geburtsdauer 2 Stdn. 45 Min., die längste 17 Stunden. Henkel spricht von einem geradezu 100%igen Erfolge, der umso bedeutender sei, da die früher von ihm geübte orale Therapie mit Chin. mur. (0,25 g 3—4 mal innerhalb 2 Stunden) auch nicht annähernd so gute Ergebnisse gebracht hätte, ganz abgesehen von den vielen unangenehmen Nebenwirkungen bei Chiningaben.

Ferner führt Henkel 24 Fälle primärer Wehenschwäche mit stehender Blase an. Bei diesen Frauen war die Geburt nicht länger als 2 Stunden im Gange, der Muttermund eben fingerdurchgängig bis 5-Markstück groß. Nur 2 Erstgebärende sprachen

auf Chinin-Calcium nicht an. Die Geburten wurden nach 56 bzw. 70 Stunden erst beendet. In allen anderen Fällen wurde die normale Geburtsdauer nicht überschritten. Von 6 Erstgebärenden betrug die Gesamtgeburtsdauer nur 7—11 Stunden.

Bei den Mehrgebärenden waren die Geburten in 5—8 Stunden beendet. In 2 Fällen wurde die Zeit überschritten. Eine Mehrgebärende reagierte mit nur geringen Wehen, brauchte aber trotz Hypophysingaben 40 Stunden bis zur Geburt.

Henkel hat sich zunächst bei seinen Versuchen auf die intramuskuläre Anwendung nach dem Schema von Winkler und Vetter beschränkt. Er gab dann, da die Wehentätigkeit relativ spät und langsam einsetzte, eine intravenöse Gabe und setzte noch intramuskulär ein Depot. Er selbst berichtet, daß die intravenöse Injektion für die Gebärende eine Belastung sei, andererseits diese Belastung gern in Kauf genommen würde, wenn dadurch die Geburtsdauer verkürzt würde. Henkel betont ausdrücklich, daß die intravenösen Gaben gut vertragen wurden, und abgesehen von den vorübergehend durch das Calcium hervorgerufenen Hitzegefühl keinerlei Nebenwirkungen festgestellt wurden. In allen Fällen injizierte er 10 ccm Chinin-Calcium, davon 4 ccm intravenös und 6 ccm intramuskulär.

Wiessmann versuchte an 100 Fällen mit vorzeitigem Blasensprung Chinin-Calcium. Leider hat Wiessmann über den weiteren Verlauf der Geburten nur die Angaben gemacht, daß wegen der stark einsetzenden Wehentätigkeit die Geburten schnell verliefen, und daß die einmal begonnene Wehentätigkeit regelmäßig anhielt. Es gelang dadurch, so berichtet Wiessmann, die wehenlose Latenzzeit im Durchschnitt auf 1 Stunde 27 Min. zu drücken. Er injizierte nur intraglutäal und zwar 2 mal 5 ccm Chinin-Calcium in einem Abstand von 45 Minuten.

In der Universitäts-Frauenklinik Marburg wird Chinin-Calcium seit dem Jahre 1936 verwandt. Ich habe nun die Fälle primärer Wehenschwäche von 1936—1939 einschließlich herausgesucht, um den Erfolg der Chinin-Calciumtherapie zu bestätigen. Es entfallen auf

primäre Wehenschwäche mit vorzeitigem Blasensprung 144 Erst- und 57 Mehrgebärende,
primäre Wehenschwäche bei stehender Blase 35 Erst- und 19 Mehrgebärende,
vorzeitigem Blasensprung ohne Wehen 14 Erst- und 9 Mehrgebärende.

Primäre Wehenschwäche mit vorzeitigem Blasensprung ist in 201 Fällen vorgekommen.

Was zunächst den vorzeitigen Blasensprung angeht, so finden wir über die Entstehung viele Ansichten. Günther K. F. Schultze hat gefunden, daß der vorzeitige Blasensprung viel seltener bei Le-

digen als bei Verheirateten vorkommt. Er führt das auf das sexuelle Verhalten der Frauen in den letzten Wochen der Schwangerschaft zurück, da die verheirateten Frauen in der Schwangerschaft eher Gelegenheit zur Kohabitation haben als die ledigen. Schultze ist der Meinung, daß nicht so sehr seelische Belastung und körperliche Anstrengungen verantwortlich zu machen sind, und daß der vorzeitige Blasensprung nach sexuellem Verkehr in den letzten 8 Tagen der Schwangerschaft nicht durch direkte mechanische Schädigung der Fruchtblase erfolgt, sondern durch ungeordnete, nicht zweckmäßig koordinierte Kontraktionen des Uterus infolge Erregung und Orgasmus ausgelöst wird. Wieder andere Autoren nehmen Miß-Verhältnis zwischen Kopf und Becken, Rigidität des Muttermundes, Beckenveränderungen, tiefen Sitz der Placenta usw. an. (Schmidt, Heinlein, Paris). Mögen die Meinungen über die Entstehung des vorzeitigen Blasensprunges noch so verschieden sein, so steht doch wohl fest, daß der vorzeitige Blasensprung in den letzten Jahren häufiger vorkommt.

Von 144 Erstgebärenden mit primärer Wehenschwäche bei vorzeitigem Blasensprung mußte in 23 Fällen neben Chinin-Calcium noch ein anderes Hypophysenpräparat gegeben werden, davon in 7 Fällen fast halbstündlich bis zur Geburt Orasthin oder Hypophysin oder Pituglandol. In 10 anderen Fällen bleibt die Frage umstritten, ob das Chinin-Calcium, wie es schon Winkler und Vetter angeben, den Uterus für die angewandten Präparate sensibilisiert hat. Besonders fiel mir auf, daß der Uterus nach Gabe von Chinin-Calcium auf Pituglandol gut reagierte. Die Zeit vom Blasensprung bis zur ersten Injektion lag zwischen 1 Stde. 10 Min. und ca. 48 Stunden. Unter den 111 positiven Fällen sind nur 6 Fälle, die die Geburtsdauer um 2—13 Stunden überschritten, von der ersten Injektion aber an gerechnet nur 3 Fälle. Der Mittelwert von der ersten Injektion bis zum Partus ohne Placenta-Periode, betrug 5 Stdn. 7 Min., die kürzeste Zeit 1 Stde. 35 Min. —

Von den 57 Mehrgebärenden mit primärer Wehenschwäche bei vorzeitigem Blasensprung waren 2 vollständig gegen Chinin-Calcium- und Hypophysingaben resistent. In einem Falle davon erfolgte nach 3 Tagen Spontangeburt. In 8 Fällen waren noch andere Wehenmittel injiziert worden. Diese müssen als Versager gelten. In 47 Fällen wurde die normale Geburtsdauer nicht überschritten. Rechnen wir von der ersten Injektion an, so lag die Geburtsdauer zwischen 1 Stde. 42 Min. und 8 Stdn. 40 Min. — Die mittlere Geburtsdauer betrug einschließlich der wehenschwachen Zeit vor der ersten Injektion 7 Stunden 29 Min. —

Von den 35 Erstgebärenden mit primärer Wehenschwäche bei stehender Blase reagierten 32 auf Chinin-Calcium positiv. 3 Fälle scheiden aus, da die Geburt trotz guter Wehentätigkeit aus verschiedenen Gründen durch eine Sectio caesarea beendet werden mußte. In den übrigen Fällen war die Geburt von der ersten In-

jektion an gerechnet bis zum Partus in 1 Stde. 5 Min. bis 12 Stdn. 15 Min. beendet.

Bei den 19 Mehrgebärenden mit primärer Wehenschwäche bei stehender Blase waren die Ergebnisse folgende: Bei 2 Kreißenden war die Geburt ca. 50 bezw. 60 Stunden schon im Gange. Nach Gaben von 4 und 5 ccm Chinin-Calcium waren die Geburten von der ersten Injektion an bis zum Partus in 1 Stde. 50 Min. bezw. 5 Stdn. 41 Min. beendet. In 9 Fällen lag die Geburtsdauer einschließlich der wehenschwachen Zeit vor der Injektion zwischen 6 Stdn. und 25 Stdn. 25 Min. Rechnen wir aber von der ersten Injektion bis zum Partus, so wurde in allen 9 Fällen die mittlere Geburtsdauer erheblich unterboten, die kürzeste Zeit war 2 Stdn. 33 Min., die längste 3 Stdn. 45 Min. — In 8 Fällen wurden außer Chinin-Calcium noch andere Wehenmittel gegeben. Diese zählen wir als Versager.

Vorzeitigen Blasensprung ohne Wehen fand ich in 23 Fällen, davon 14 Erstgebärende und 9 Mehrgebärende. Die Mehrgebärenden reagierten alle prompt auf Chinin-Calcium. Zwei Erstgebärende waren sowohl gegen Chinin-Calcium als auch gegen Pituglandol resistent. In einem Falle erfolgte 6 Tage nach dem Blasensprung die Spontangeburt. Die Geburtsdauer von der ersten Injektion an gerechnet lag zwischen 2 Stdn. 10 Min. und 12 Stdn. 25 Min. —

Im Durchschnitt betrug die Dosierung 5+4 ccm Chinin-Calcium, die auch in kleineren Dosen, 2+3+3 ccm; gegeben wurde. Injiziert wurde in den Oberarm und intraglutäal. Zu erwähnen ist, daß nie Krampfwehen beobachtet wurden und nie ein Abszeß entstand.

Die schon oben angeführten Chinin-Nebenerscheinungen traten bei Chinin-Calcium nicht auf. Auch ich möchte mich der Wiessmann'schen Anschauung anschließen, nach der das Ausbleiben der unerwünschten Nebenerscheinungen des Chinins auf die Kombination desselben mit dem Calcium zurückzuführen ist. In welcher Weise aber das Calcium die Nebenerscheinungen verhindert, darüber war aus dem Schrifttum keine Klarheit zu gewinnen und dahin zielende Untersuchugnen dürften über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Die Möglichkeit einer Ueberdosierung scheint nach unseren Untersuchungen gering zu sein und auch aus den Arbeiten der Voruntersucher ist kein Fall von Ueberdosierung bekannt.

Wenn wir nun alle Ergebnisse überblicken, so finden wir, daß Chinin-Calcium bei primärer Wehenschwäche als das „Mittel der Wahl" anzusehen ist. Ferner hat sich die Erfahrungstatsache auch hier bestätigt, daß, wie Henkel so treffend schreibt, guten Wehen ein normales Wochenbett entspricht. Der Wochenbettsverlauf der Marburger Fälle war fast durchweg ohne Komplikationen. —

Meine Ergebnisse seien der Uebersicht wegen in der folgenden Tabelle nochmals zusammengestellt:

Primärer Wehenschwäche bei:	Fälle	mit vorzeitig. Blasenspr.			Fälle	mit stehender Blase			Fälle	mit vorzeitig. Blasenspr. ohne Wehen		
		pos.	neg.	%		pos.	neg.	%		pos.	neg.	%
Erstgeb.	144	108	36	75	35	32	3	91,4	14	12	2	85,7
Mehrgeb.	57	47	10	82,5	19	19	—	100	9	9	—	100

Zusammenfassung

Die physiologischen Bewegungen des Uterus haben ihre Ursache nicht nur in dem anatomischen muskulären und nervösen Aufbau, der morphologisch bekannt ist, sondern auch noch in einer Menge von Wirkstoffen, die in bestimmten aufeinander abgestellten Beziehungen komplexartig auf das gesamte Uterussystem einwirken müssen. Wie sich dabei eine Aenderung einzelner Faktoren auswirkt, wurde im Experiment erforscht, und auch klinisch bemühte man sich durch Erfahrungen den Mechanismus der Uterusbewegungen näher zu klären, wobei man sich der Schwierigkeiten bewußt war, daß hierbei nicht das einzelne Organ als solches betrachtet werden konnte, sondern das gesamte biologische Geschehen eine Rolle spielt. Ins einzelne gehende, scharf umrissene Veränderungen ,die darauf hinzielten, einzelne Faktoren ausfallen zu lassen, konnten bisher nicht eindeutig erforscht werden.

In dieser Arbeit wird speziell die praktische Auswirkung des Chinin-Calcium als Wehenmittel an Hand bisher veröffentlichter Erfahrung und Erkenntnisse, sowie an 278 Kreißenden der Univ.-Frauenklinik Marburg behandelt. Ausgehend von der bekannten Uteruswirkung des Chinins und von der Tatsache, daß der Uterus durch Calcium für Wehenmittel sensibilisiert wird, werden für die wehenanregende Wirkung des Chinin-Calcium bei den insgesamt bisher veröffentlichten und meinen Fällen folgende Prozentsätze errechnet:

Bei primärer Wehenschwäche erwies sich Chinin-Calcium in 92,6% als wirksam,

bei primärer Wehenschwäche mit vorzeitigem Blasensprung in 90,9% als wirksam,

bei vorzeitigem Blasensprung ohne Wehen in 96,4% als wirksam.

Das von Winkler und Vetter empfohlene Dosierungsschema von 4 ccm als Depot, der sich bei Bedarf nach 1/2 oder 1 Stunde Wartezeit eine oder mehrere intramuskuläre Injektionen von 2—3—4—5 ccm Chinin-Calcium anschließen können, hat sich bewährt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Bach für die freundliche Uebernahme des Themas meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Außerdem möchte ich Herrn Oberarzt, Dr. med. habil. Winkler für die Ueberlassung des Themas herzlich danken.

Literatur.

Antoine: Ztrlbl. f. Gyn. 47, 1933.
Busch: Med. Welt. 2, 1937.
Halban u. Köhler: Chinin als Wehenmittel. 1917.
Halban u. Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes. 6. Bd. —
Heinlein: Mon. Gyn. u. Geb. Bd. LVI.
Henkel: Ztrlbl. f. Gyn. 34, 1936.
Kehrer: Mon. Gyn. u. Geb. 76. 1907.
Kurdinowski: A. f. Gyn. 76, 1905.
Paris: Diss. Frankf. 1924, Ref. Ber. d. ges. Gyn. u. Geb. 1925.
Schmidt: Mon. Geb. u. Gyn. 51.
Schultze, Günther, K. F.: Ztrlbl. f. Gyn. 18, 1937.
Schübel: A. f. exp. Path. u. Pharm. 138 (1928.
Stoeckel: Lehrb. d. Geburtshilfe.
Turolt: A. f. Gyn. 115, 1922.
Weibel: Frauenheilkunde.
Wiessmann: Mschr. Geb. 107, 1938.
Winkler und Vetter: Mschr. Geb. 100, 1935 und Münchn. Med. Wschr. 22, 1936.
Zondek: Die Elektrolyte (Springer 1927).

Lebenslauf

Ich, Walter Baum, wurde am 2. Aug. 1911 als Sohn des Metzgermeisters (verstorben) Hugo Baum und seiner Ehefrau Pauline, geb. Born, in Wattenscheid (Westf.) geboren.

Ich besuchte die Schulen in Wattenscheid und Gelsenkirchen und absolvierte dort am humanistischen Gymnasium das Abiturientenexamen im Frühjahr 1932, studierte dann 6 Semester in Marburg, 1 Semester in Heidelberg und die 4 letzten Semester wieder in Marburg Medizin. — Im Herbst 1937 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität Marburg.

Ich war dann tätig in verschiedenen Knappschaftskrankenhäusern. Seit September 1939 bin ich praktischer Arzt in Wabern.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg: Alverdes, Becher, Boehminghaus, Claussen, Dittler, Förster, Freudenberg, Göppert, Gremels, Grüneisen, Grüter, Habs, Jacobshagen, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Winkler;

in Heidelberg: Gotschlich, Kirschner, Runge, Stein.